Tribune libre

Vers de nouvelles recommandations de traitement du diabète de type 2 ?

Point de vue d'un expert

Serge Halimi*

Les recommandations françaises de la Haute Autorité de santé (HAS) pour le traitement des diabétiques de type 2 ne datent que de fin 2006.[1] Elles ont alimenté de nombreux débats et participé à l'évolution des pratiques, contribué à la qualité de la prise en charge des patients et encouragé le recours à certains médicaments, la metformine surtout, et incité à ne pas retarder le passage sous insuline.[2] Celles concernant la prise en charge diététique, de l'hypertension artérielle, du risque rénal et cardiovasculaire n'ont pas lieu d'être révisées. Toutefois, depuis 2006, pour ce qui a trait au contrôle glycémique, plusieurs nouvelles classes thérapeutiques sont maintenant disponibles.[3] De plus, les résultats de grandes études très médiatisées, sinon déterminantes, ont été communiqués et publiés.[4-7] C'est donc sur les stratégies de contrôle de l'hyperglycémie qu'il faut maintenant reconsidérer nos recommandations. Il convient toutefois de prendre ce terme dans son sens littéral, recommander n'est pas ordonner !

Ce qui demeure vrai

Les objectifs glycémiques restent bien entendu fondés sur l'hémoglobine glyquée (HbA1c), à mesurer chaque trimestre. Cet intervalle entre deux dosages est important afin de réduire le retard dans le renforcement du traitement : l'hygiène de vie, l'observance médicamenteuse ou la modification du schéma thérapeutique.

– L'objectif de 7 % pour le plus grand nombre des patients demeure, et il est partagé par tous les consensus d'experts et les recommandations internationales.

– Éviter de dépasser 6,5 % d'HbA1c dans les premières années de la maladie, en mono- et en bithérapie, voire au-delà, reste vrai, hormis chez les sujets fragiles afin de ne pas les exposer à un risque hypoglycémique nuisible.[8]

* Service de diabétologie-nutrition-endocrinologie, pôle DigiDune, CHU de Grenoble, 38043 Grenoble Cedex.
shalimi@chu-grenoble.fr

– Enfin, introduire, si on le peut et si le patient l'accepte, la metformine entre 6 et 6,5 % d'HbA1c était une singularité française, mais de plus en plus reprise ici ou là en rappelant « si la tolérance est bonne et en l'absence de contre-indications ».[1]

La metformine, découverte et utilisée en France depuis longtemps, enfin reconnue depuis et grâce à son entrée tardive aux États-Unis, et très valorisée dans nos recommandations en 2006, est maintenant universellement citée comme la première ligne incontournable de toutes les stratégies, même en l'absence d'obésité. À quoi le doit-on ? À son efficacité sur les glycémies, surtout la nuit et à jeun, qui impacte favorablement sur toutes les autres glycémies de la journée, y compris post-prandiales, et à son effet favorable sur le poids, son fort niveau de preuve (étude UKPDS), le tout dénué de risque hypoglycémique intrinsèque et pour un très faible coût. Tout pour la désigner comme « la molécule » de choix en première intention, que l'on conservera ensuite dans toutes les associations avec les autres antidiabétiques oraux, puis avec l'insuline, voire avec les analogues du *glucagon-like peptide* 1 (GLP-1). Seule sa tolérance digestive fait obstacle chez certains patients ainsi que la limite de son usage en deçà d'un certain niveau de filtration glomérulaire, d'ailleurs assez peu consensuel (il faut réduire sa dose en deçà de 60 mL/min de débit de filtration glomérulaire et l'interrompre en deçà de 30mL/min). La dose de 2 000 (2 x 1 000) à 2 550 mg/j (3 x 850) est suffisante, et 3 000 mg/j rarement plus efficace et souvent plus mal tolérée. Un effet glycémique net est déjà démontré avec 2 fois 500 mg/j permettant son usage en cas d'intolérance digestive surtout.

Les sulfamides hypoglycémiants restent d'excellents antidiabétiques oraux[7] de référence avec un bon niveau de preuve, ils n'épuisent aucunement les capacités insulinosécrétoires, comme on a pu le leur reprocher, mais la durabilité de leur effet est certes moindre que celle de la metformine et des glitazones. Leur principal inconvénient est de favoriser les hypoglycémies, parfois graves, surtout chez les sujets âgés, fragiles, ou encore lorsque l'HbA1c se situe entre de 6,5 et 7,5 % après monothérapie par metformine et qu'un renforcement thérapeutique par un insulinosécréteur s'impose.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

Les glitazones, rosiglitazone (Avandia) ou pioglitazone (Actos), sont seules à agir spécifiquement sur certaines dimensions de la pathogénie du diabète de type 2, l'insulinorésistance musculaire, l'excès d'acides gras circulants. Mais elles ont été pénalisées par les violentes attaques menées contre la rosiglitazone[9] qui, quoique non confirmées par les études randomisées de morbi-mortalité cardiovasculaire qui n'ont pas montré d'augmentation du risque,[10-13] ont néanmoins entaché la réputation de cette molécule et de la classe tout entière. Leur usage, rappelons-le, était ciblé sur la bithérapie, de préférence avec la metformine, et sur la trithérapie, en ajoutant un sulfamide comme troisième agent hypoglycémiant. Leur effet délétère sur le poids (tissu adipeux comme œdèmes) en limite néanmoins l'usage, ainsi que l'augmentation des fractures chez les femmes à risque.

Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP4), ou gliptines, sont des antidiabétiques oraux intéressants du fait de leur efficacité qui semble égaler celle des sulfamides hypoglycémiants sans générer d'hypoglycémie ni de prise de poids.[3, 14] Leur synergie d'action avec la metformine est très bonne, en faisant ainsi de bons candidats à la bithérapie. Mais comme pour toute innovation, le recul est faible quant à la sécurité d'emploi (rassurante après environ 3 années d'utilisation), l'efficacité à long terme, les effets sur les complications à long terme du diabète. Des études sont en cours avec la sitagliptine (Januvia) et la vildagliptine (Galvus).

Les analogues du GLP-1, d'introduction récente, sont pour le moment réservés afin de constituer une des alternatives de renforcement thérapeutique en cas d'échec des bithérapies, c'est-à-dire une alternative aux trithérapies ou à la mise sous insuline.[3, 15] Toutefois, les indications « formelles » de l'insulinothérapie doivent être bien connues et respectées.

L'insulinothérapie reste en effet irremplaçable dans un très grand nombre de situations, mais la précocité de son usage, le choix du type d'insuline, du nombre d'injections, le coût de son utilisation (insuline + autosurveillance + dépendance trop souvent) amènent à de nombreux débats et à des recommandations très disparates.

Les leçons des récentes études : est-il risqué de trop bien contrôler la glycémie ?

Des études menées pour tenter de répondre à la question *« Le contrôle glycémique strict réduit-il le risque cardiovasculaire ? »* ont jeté le trouble. Les études ACCORD, puis VADT,[4, 7] ont montré un surrisque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2 ayant un contrôle glycémique très strict.[4] Les choses ayant maintenant un peu décanté, on retiendra les principales conclusions suivantes : chez des sujets âgés, fragiles (en prévention secondaire ou à très haut risque cardiovasculaire), dont le diabète évolue depuis 10 à 15 ans, et très mal contrôlés jusque-là (HbA1c > 8,5 ou 9 %), faire baisser très vite et très bas les glycémies peut, pour quelques-uns, accroître la morbi-mortalité. Le lien avec les hypoglycémies est probable bien que non formellement établi. Ces études ne nous semblent aucunement remettre en cause les objectifs fixés par la recommandation française qui s'appliquaient principalement à des diabétiques pris en charge précocement et bien contrôlés de longue date.

La dimension médico-économique

Face à une maladie très répandue, en progression rapide, représentant 10 % des dépenses de santé, il est de notre responsabilité de prendre en considération le coût de nos choix. Mais cela n'est pas si simple. Ainsi l'insulinothérapie peut coûter peu ou beaucoup selon les options et l'autonomie des patients. Éviter des hypoglycémies et leurs conséquences grâce à des médicaments plus onéreux, est-ce rentable ou non ? Parle-t-on de dépenses immédiates ou différées ? À moins d'être très directif et de s'inscrire dans le contrôle autoritaire, voire l'interdiction d'usage, le bon sens doit guider, devant deux stratégies à effets différents de façon « assez marginale », il convient de choisir la moins coûteuse.

Abandonner le principe de l'empilement pour des remplacements

Avec deux, puis trois classes d'antidiabétiques oraux, toutes les recommandations étaient presque simples et identiques. Elles proposaient d'ajouter les médicaments aux précédents jusqu'au recours à l'insuline. Avec des classes de plus en plus nombreuses (8 à 10 demain), agissant sur des cibles thérapeutiques diverses, l'existence de bons et de mauvais répondeurs pour chacune d'elles, face à une maladie hétérogène et évolutive, nous serons plus souvent amenés à tester sur une durée donnée (3 à 6 mois) une des bithérapies, puis une autre ou des trithérapies successives, donc à changer si nécessaire. La question se posera alors : *« nous dirigeons-nous vers une "basse cuisine thérapeutique",*

Ce qui a changé

Les innovations principales dans le traitement du diabète de type 2 portent sur le principe des nouveaux insulinosécréteurs fondés sur l'effet incrétine (inhibiteurs de la DPP4 et analogues du GLP-1). Ces insulinosécréteurs ont des effets glycémiques en moyenne équivalents aux autres antidiabétiques mais n'exposent à aucun risque d'hypoglycémie (sauf associés aux sulfamides hypoglycémiants et/ou à l'insuline), sont sans effet délétère sur le poids, voire ils aident à maigrir.
Selon les principes actuels, leur place se situe comme une option au stade de bithérapie pour les inhibiteurs de la DPP4, dits gliptines, ou une alternative à la trithérapie ou au passage à l'insuline pour les analogues du GLP-1 injectables.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

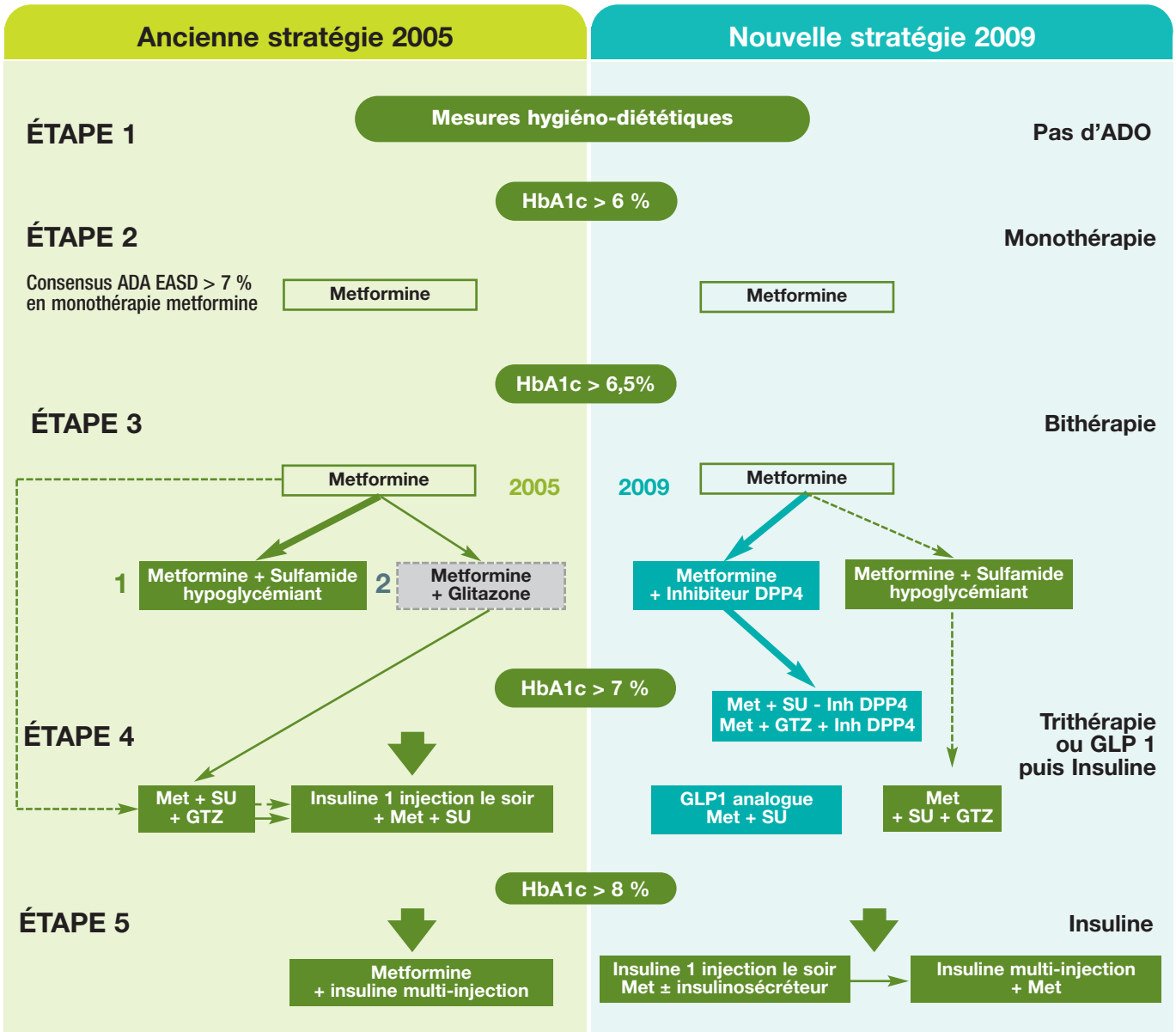

FIGURE Arbres décisionnels devant un diabète de type 2.
ADO : antidabétique oral ; **GLP-1 :** *glucagon like peptide* 1 **; GTZ** : glitazone **; Inh DPP4 :** inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 **; Met :** metformine **;** **SU :** sulfamide hypoglycémiant.

du drug testing *ou vers des stratégies pensées pas à pas ? Et comment rédiger des algorithmes adaptés à tant d'attendus ? Du moins sans que les recommandations aboutissent à un enchevêtrement de flèches et de critères exaspérant, le médecin généraliste ne soignant pas "que des diabétiques" et sa pratique ne pouvant donc s'accommoder de tels obstacles ? »*

Quelles recommandations demain ?

Aucune recommandation ne peut envisager toutes les situations : niveau glycémique au moment du diagnostic, ancienneté du diabète, âge et fragilité du patient, dont le risque en cas d'hypoglycémie, poids, complications, situation sociale et psychologique, enfin, place du contrôle glycémique parmi les autres risques santé, donc le pronostic d'un patient donné.

Il existe aujourd'hui deux tendances :

– l'une, fondée sur l'*evidence based medicine* (EBM), robuste, sur la simplicité et les coûts des traitements, comme le consensus dit ADA-EASD ;[8]

– l'autre, qui prend en considération les spécificités et contributions des nouveaux médicaments et le phénotype des patients, mais ayant moins de recul quant à l'EBM, la sécurité à long terme

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

et la dimension économique des nouvelles stratégies ; mais en nuances, au cas par cas, prenant en compte bénéfices réels et coûts comme dans les recommandations anglaises du NICE.[16, 17]

Nous proposons deux stratégies :

– l'une reprenant les recommandations de 2006 pour la quasi-totalité des patients. Seule adaptation envisagée, introduire les inhibiteurs de la DPP4 à la place des sulfamides hypoglycémiants uniquement lorsque le risque hypoglycémique est « très » élevé ; ou les analogues du GLP-1 seulement si le patient en échec d'une bi- ou trithérapie par les antidiabétiques oraux n'a manifestement aucun signe d'insulinopénie avec un indice de masse corporelle très élevé (c'est-à-dire lorsqu'on peut anticiper l'échec de l'insulinothérapie et des besoins insuliniques considérables) ;

– dans l'autre, une place plus grande est faite aux nouveaux médicaments agissant par le phénomène « incrétine » : inhibiteurs de la DPP4, et analogues du GLP-1. Ainsi, dans les stratégies de prises en charge précoces et bien encadrées, une HbA1c située entre 6,6 et 7,5 à 8 % sous monothérapie metformine nous incite de plus en plus à ajouter un inhibiteur des DPP4 (sitagliptine ou vildaglipine) pour sa facilité d'usage et sa tranquillité d'emploi pour le patient et le prescripteur, son absence de toute hypoglycémie[18] et sa neutralité pondérale. La sécurité à long terme reste à établir. Beaucoup de points favorables qui expliquent le développement rapide de cette classe et des combinaisons fixes (sitagliptine + metformine [Janumet] et vildagliptine + metformine [Eucreas]). Quant à la bithérapie associant metformine et acarbose (Glucor), nous l'avons peu envisagée du fait d'une tolérance intestinale assez médiocre mais inconstante qui peut convenir à certains patients.[20]

Quant aux glitazones, elles occuperont peut-être demain une place plutôt en 3e ligne, en trithérapie, mais précocement.[19] Beaucoup de patients pourraient bénéficier d'une petite dose de

POUR LA PRATIQUE

Les objectifs glycémiques rigoureux dans la prise en charge initiale et précoce du diabète de type 2 restent valides, taux d'HbA1c entre 6 et 6,5 %, voire, quoi qu'il en soit, inférieurs à 7 %. S'opposer très durablement à la dérive, supposée inéluctable, du taux l'HbA1c est aujourd'hui possible et constitue un objectif majeur.

Les sujets très âgés et/ou fragiles, ou ceux dont le pronostic n'est pas lié au diabète, ou encore ceux dont le diabète est apparu très tardivement, ne répondent pas à ces objectifs.

La metformine reste la première ligne de monothérapie chez la plupart des patients. La bithérapie est trop retardée en France. Sous metformine, on dispose de 4 possibilités d'ajouts d'antidiabétiques oraux : les sulfamides hypoglycémiants, les glitazones, l'acarbose, et récemment les inhibiteurs de la DPP4 (gliptines).

Ces 4 bithérapies ont leurs avantages et leurs inconvénients : l'ajout d'acarbose est moins efficace et un peu plus mal toléré ; les sulfamides hypoglycémiants sont efficaces mais à plus haut risque hypoglycémique ; les glitazones sont efficaces et irremplaçables si l'insulinorésistance est prédominante, mais avec l'inconvénient de la prise de poids, des œdèmes et des limites d'usage si le sujet est âgé ; les gliptines n'ont aucun des inconvénients précédents, d'où leur succès actuel en bithérapie, mais leur mode d'action ne concerne pas également tous les patients, et le risque d'hypoglycémie ou de prise de poids est en fait peu élevé chez nombre de patients diabétiques de type 2. Enfin, le coût des gliptines et le manque de recul sont à mettre dans la balance.

En trithérapie, les choix se sont élargis, avec la combinaison possible des 4 classes d'antidiabétiques oraux. La plus logique reste de recourir à une association : metformine + insulinosécréteur + glitazone, en l'absence de contre-indication.

L'insulinothérapie est aussi logique dès échec de la bithérapie, en conservant tous les antidiabétiques oraux, puis, si nécessaire, en multipliant le nombre d'injections et en ne conservant alors que la metformine.

Aujourd'hui, les analogues du GLP-1 (exénatide et bientôt liraglutide) sont une alternative aux trithérapies comme à l'insuline.

Mais on restera très vigilant à ce stade (diabète souvent de plus de 10 ans d'ancienneté). Choisir entre insuline et analogue du GLP-1 implique une capacité à évaluer l'insulinopénie du patient. Une perte de poids des patients sous analogues du GLP-1 étant soit un effet propre et favorable, soit une carence en insuline.

Des recommandations, aussi bien rédigées soient-elles, ne peuvent guider l'omnipraticien dans sa démarche quotidienne, face à un malade donné, au-delà de grandes lignes. La formation médicale continue de qualité et obligatoire sur ce thème s'impose ainsi que le recours au diabétologue aux grands tournants de la maladie.

▸▸ L'absence de suivi durable d'une bonne hygiène de vie (alimentation et activité physique) mettra en échec tous les nouveaux médicaments et toutes les stratégies.

▸▸ Le contrôle de la pression artérielle et de la dyslipidémie reste essentiel.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

glitazones (15 mg de pioglitazone ou 4 mg de rosiglitazone) afin de conserver leur effet propre sur l'insulinorésistance. C'est donc la trithérapie[19] que je privilégierais : metformine + gliptine + glitazone plutôt que metformine + gliptine + sulfamide hypoglycémiant. Mais cette dernière offre toutefois un pouvoir d'abaissement de l'HbA1c non négligeable.

Le passage sous analogue du GLP-1 (exénatide [Byetta] ou liraglutide [Victoza]) est l'alternative à la trithérapie, avec une acceptabilité importante pour le patient, meilleure que nous l'imaginions, et des effets sur l'HbA1c et sur le poids parfois spectaculaires. Mais gare aux erreurs d'indications et aux pertes de poids rapides dues à la carence en insuline ! Ne jamais retirer l'insuline à un diabétique pour le mettre sous analogue du GLP-1 sans l'avis du diabétologue.

Enfin, la mise sous insuline garde ses larges indications et doit être envisagée après « au plus 6 mois » de résultats insuffisants des deux stratégies envisagées auparavant.

La figure illustre les arbres décisionnels possibles ; tous accordent une place centrale à la metformine.

En somme, cette figure résume les possibilités disponibles, en particulier les 4 bithérapies possibles. Elle oppose deux stratégies, la plus ancienne (2005) est dite validée et moins coûteuse. La plus récente (2009) utilise les nouveaux antidiabétiques et leurs grands avantages, mais elle est plus coûteuse, moins validée. Elle met en exergue la bithérapie utilisant un inhibiteur de la DPP4 et la metformine, les trithérapies metformine insulinosécréteur et glitazone ou l'introduction d'un analogue du GLP-1 avant le passage à l'insuline. Hormis le consensus de l'*American Diabetes Association* (ADA) et de l'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD), personne ne recommande le passage à l'insuline dès qu'en monothérapie metformine l'HbA1c dépasse 7 %. Son niveau de preuve lorsque le taux d'HbA1C est inférieur à 8 % est loin d'être aussi démontré que les experts l'affirment. Quant à son rapport bénéfice/coût, il est alors pour le moins discutable ou du moins à considérer aussi, eu égard au risque d'hypoglycémies, à la prise de poids, aux dépenses d'autosurveillance glycémique et, trop souvent, à l'intervention de paramédicaux pour les injections, voire pour les glycémies capillaires.

Conclusion

Il sera difficile, demain, de rédiger une recommandation simple, consensuelle, prenant en compte à la fois l'EBM, la sécurité d'emploi, la dimension médico-économique et les avancées réelles des nouvelles classes médicamenteuses, d'autant que d'autres ne vont pas tarder à arriver sur le marché. La recommandation privilégiera certainement des « critères durs » et le « coût ». Mais, pour les nouveaux traitements, les autorisations de mise sur le marché et les remboursements existent, les praticiens et les patients apprécient déjà le confort et la sécurité d'emploi des nouveaux antidiabétiques oraux. Il est probable qu'on sera plus souvent amené à « tester temporairement une stratégie » et, en cas d'échec, à la remplacer par une autre, plutôt que de procéder à un empilement de toutes les classes, aux multiples inconvénients et surtout à celui de ne pas tenir compte des spécificités, du phénotype, de la physiopathologie de chaque patient ni de sa réponse aux traitements précédemment utilisés. Une chose est certaine, selon des données récentes, la moitié des patients dont l'HbA1c est supérieure à 7 % sont encore traités en monothérapie. C'est donc principalement contre le retard au renforcement thérapeutique que doivent s'atteler nos efforts. Quant aux leçons des grandes études ACCORD et VADT, elles ne font que valider nos recommandations de 2006, qui distinguaient les objectifs glycémiques selon les patients et leur fragilité. •

L'auteur déclare avoir des relations professionnelles très régulières, y compris rémunérées, pour l'ensemble des molécules citées (ou non) produites par les laboratoires suivants : BMS, GSK, Lilly, MSD, Novartis, NovoNordisk, Roche Pharma et Dics, Servier, Sanofi Aventis, Takeda. Il n'en déclare aucune avec Astra Zeneca, Bayer, Pfizer, ni aucun des fabricants de la metformine.

SUMMARY **Towards new recommendations for the treatment of type II diabetes? An expert's point of view.**

Type 2 diabetes is growing rapidly, as its cost and the daily concern of general practitioners. Many treatment advances are now available and many more are in development. Currently the drugs based on the "incretin" phenomenon are the more recent and innovative (tree different DPP-inhibitors and two GLP1 analogues) with a specific benefit, no hypoglycemic attacks and a better body weight control. Thus the recommendations for the management of hyperglycaemia are becoming increasingly complex and difficult to write. The first recommendation is to not drift HbA1c, the second, is to use metformin as first line treatment for most patients in the absence of intolerance. The delay in passing to combination (two OADs) remains excessive; it must be done without delay at 6.5 or 7% HbA1c. There are four possible combinations today (acarbose, sulfonylureas, gliptins, glitazones). Then, one can choose between triple oral therapy, insulin and GLP1 analogues. Deciding who needs what becomes more difficult regarding the different phenotypes and specificities of each patient, the economic considerations and the benefit/risk of the different classes or strategies. Thereby, recommendations cannot enter so many details and strategies. The need for continuing medical education and the referral to diabetologist more often is becoming essential.

RÉSUMÉ **Vers de nouvelles recommandations de traitement du diabète de type 2 ? Point de vue d'un expert**

Le diabète de type 2 est une maladie en forte croissance, comme son coût et la préoccupation quotidienne des omnipraticiens. De nombreuses avancées thérapeutiques sont enfin disponibles et bien d'autres encore sont en développement. Actuellement, les plus récentes, donc innovantes, concernent les médicaments fondés sur le phénomène « incrétines » (trois inhibiteurs de DPP4 différents et deux analogues injectables du GLP-1). De ce fait, les recommandations de prise en charge de l'hyperglycémie deviennent de plus en plus complexes et difficiles à rédiger. La première recommandation est de ne pas laisser dériver l'HbA1c, la seconde d'utiliser la metformine comme première ligne de traitement chez la plupart des patients. Le retard de passage en bithérapie reste important, il doit être entrepris dès 6,5 ou 7 % d'HbA1c. Les combinaisons sont aujourd'hui au nombre de 4, et ensuite on a le choix entre trithérapie orale, passage à l'insuline et mise sous analogues du GLP-1. Décider qui a besoin de quoi, prendre en considération les particularités de chaque patient, les avantages et les inconvénients, le coût, etc. de chaque classe ou stratégie devient plus difficile. C'est pourquoi la formation médicale continue et le recours à des avis des spécialistes du diabète s'imposent.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

RÉFÉRENCES

1. Type 2 diabetes treatment : French recommendations for good practice AFSSAPS – HAS 2006. Diabetes Metab 2006;32:643-8.
2. **Marant C, Romon I, Fosse S, et al.** French medical practice in type 2 diabetes: the need for better control of cardiovascular risk factors. Diabetes Metab 2008;34:38-45.
3. **Halimi S.** DPP-4 inhibitors and GLP-1 analogues: for whom? Which place for incretins in the management of type 2 diabetic patients? Diabetes Metab 2008;34:S91-5.
4. **Bonds DE, Kurashige EM, Bergenstal R, et al.** ACCORD Study Group. Severe hypoglycemia monitoring and risk management procedures in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. Am J Cardiol 2007;99:80i-9i.
5. **Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA.** 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-89.
6. **Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al.** American Diabetes Association. American College of Cardiology Foundation. American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. Diabetes Care 2009;32:187-92.
7. **Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.** ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-72.
8. **Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.** American Diabetes Association. European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2009;32:193-203.
9. **Nissen SE, Wolski K.** Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007 14;356:2457-71.
10. **Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al.** PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005 8;366:1279-89.
11. **Spanheimer R, Betteridge DJ, Tan MH, et al.** PROactive Investigators. Long-term lipid effects of pioglitazone by baseline anti-hyperglycemia medication therapy and statin use from the PROactive experience (PROactive 14). Am J Cardiol 2009;104:234-9.
12. **Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al.** ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006;355:2427-43. Erratum in: N Engl J Med 2007;29:1387-8.
13. **Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al.** RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. Lancet 2009;373:2125-35.
14. **Ahrén B.** Clinical results of treating type 2 diabetic patients with sitagliptin, vildagliptin or saxagliptin-diabetes control and potential adverse events. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23:487-98.
15. **Madsbad S.** Exenatide and liraglutide: different approaches to develop GLP-1 receptor agonists (incretin mimetics)-preclinical and clinical results. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23:463-77.
16. **Adler AI, Shaw EJ, Stokes T, Ruiz F.** Guideline Development Group. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: summary of NICE guidance. BMJ 2009;338:b1668.
17. **Sibal L, Home PD.** Management of type 2 diabetes: NICE guidelines. Clin Med 2009;4:353-7.
18. **Fadini GP, Rigato M, Tiengo A, Avogaro A.** Characteristics and mortality of type 2 diabetic patients hospitalized for severe iatrogenic hypoglycemia. Diabetes Res Clin Pract 2009;84:267-72.
19. **Charpentier G, Halimi S.** F-PIO-100 Study Investigators. Earlier triple therapy with pioglitazone in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2009;11:844-54.
20. **Halimi S, Le Berre MA, Grangé V.** Efficacy and safety of acarbose add-on therapy in the treatment of overweight patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Res Clin Pract 2000;50:49-56.

Prostatectomie radicale robotisée

Institut Mutualiste Montsouris (Département d'urologie), Paris

Une vidéo de **larevuedupraticien.fr**

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN